

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-505897

(P2001-505897A)

(43) 公表日 平成13年5月8日(2001.5.8)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ページコード (参考)
A 6 1 K 31/485		A 6 1 K 31/485	
	9/16		9/16
	9/20		9/20
A 6 1 P 1/10		A 6 1 P 1/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁)			

(21) 出願番号	特願平10-526183	(71) 出願人	クリング ファーマ ジーエムビーエイチ ドイツ、ミュンヘン ディー—81673、ベ ルグアム—ライムーストラッセ 129
(86) (22) 出願日	平成9年12月4日(1997.12.4)	(72) 発明者	ヴァルター ケルステン ドイツ、ミュンヘン ディー—81549、デ ブラストラッセ 6
(85) 翻訳文提出日	平成11年6月3日(1999.6.3)	(72) 発明者	プロフィリッチ トーマス ドイツ、ミュンヘン ディー—81929、ベ エルナーストラッセ 6
(86) 国際出願番号	PCT/EP97/06789	(74) 代理人	弁理士 野河 信太郎
(87) 国際公開番号	WO98/25613		
(87) 国際公開日	平成10年6月18日(1998.6.18)		
(31) 優先権主張番号	19651551.3		
(32) 優先日	平成8年12月11日(1996.12.11)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), CA, JP, US		

(54) 【発明の名称】 オピオイド拮抗剤を含有するガレクス組成物

(57) 【要約】

周囲のpHに応じて活性成分を放出するナロキソン、N-メチルナロキソンまたはN-メチルナルトレキソン含有粒子を含む経口投与用医薬組成物。これは全体の胃腸管にわたって活性成分の開放を確実にする。鎮痛性オピオイドを使用することにより生じる便秘のようなこの副作用は鎮痛性効果を減じることなく除去される。

【特許請求の範囲】

1. 組成物が消化管の周囲のpHの関数として活性成分を放出する活性成分からなる粒子を含有することを特徴とする、

全体の消化管にわたって活性成分が放出され、活性成分としてナロキシソン、N-メチルナロキシソンおよびN-メチルナルトレキシソンまたはその医薬的に許容な塩から選択されるオピオイド拮抗剤からなる経口投与可能な医薬組成物。

2. 粒子が、周囲のpHの関数として可溶性であるコーティングを備えていることを特徴とする請求項1の医薬組成物。

3. コーティングが、周囲のpHの関数として異なる溶解性を有する1

またはそれ以上の被膜形成物質を含有し、オイドラギット®L100-55、オイドラギット®L-100およびオイドラギット®S100から選択されることを

特徴とする請求項2の医薬組成物。

4. 粒子が2mm以下の平均径を有するペレット、マイクロタブレットまたは顆粒として形成されることを特徴とする請求項1～3のいずれか一つの医薬組成物。

5. 組成物が、異なる周囲pHで活性成分をそれぞれ放出する粒子を少なくとも2タイプ含有することを特徴とする請求項1～4のいずれか一つの医薬組成物。

6. 胃の周囲のpHで活性成分が放出される第1のタイプの粒子と、下

部腸管の周囲のpHで活性成分が放出される第2のタイプの粒子を含有することを特徴とする請求項5の医薬組成物。

7. 第1のタイプの粒子が水性媒体との接触によりpH独立に活性成分を放出することを特徴とする請求項6の医薬組成物。

8. 第1のタイプの粒子がアジュバントとしてメチルヒドロキシプロピルセルロース、および任意にポリエチレングリコールからなるコーティングを備えることを特徴とする請求項7の医薬組成物。

9. 第1のタイプの粒子と第2タイプの粒子の比が1:10～10:1であることを特徴とする請求項6の医薬組成物。

10. 第1のタイプの粒子と第2タイプの粒子の比が約1:1であることを特徴とする請求項6の医薬組成物。

11. pHに独立した方法で水性溶媒と接触することにより活性成分を放出する第1のタイプの粒子と、約5.5～7.0の周囲のpHで活性成分を放出する第2またはそれ以上のタイプの粒子を含有することを特徴とする請求項5～10のいずれか一つの医薬組成物。

12. オピオイド誘導性便秘症の治療または予防に使用される請求項1～11のいずれか一つの医薬組成物。

13. 便秘症がモルヒネまたはモルヒネタイプの物質により引き起こされることを特徴とする請求項12の医薬組成物。

14. 組成物がさらにモルヒネまたはモルヒネタイプの物質を含有することを特徴とする請求項1～13のいずれか一つの医薬組成物。

15. モルヒネタイプの物質がコデイン、ジヒドロコデイン、ヒドロモルヒネ、レボメタゾン、オキシコデイン、ペチジンおよびプロボキシフェンから選択されることを特徴とする請求項12の医薬組成物。

16. 好ましくは一回量組成物〔約1mg～約30mg、好ましくは約1mg～約10mgの活性成分を含有する〕として、組成物が錠剤、カプセルまたは顆粒組成物として従来の医薬的に許容なアジュバントと共に存在することを特徴とする請求項1～15のいずれか一つの医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

オピオイド拮抗剤を含有するガレヌス組成物

この発明は、オピオイド拮抗活性を有する新規ガレヌス組成物と、オピオイド誘導性便秘におけるその使用に関する。特に、この発明はオピオイド拮抗活性を有する活性成分としてナロキソン、N-メチルナロキソンまたはN-メチルナルトレキソンからなるペレット、顆粒またはマイクロタブレット組成物に関する。

モルヒネ型の強力に効果的な鎮痛薬を使用する投薬により生じる便秘は大きな課題である。それは最もありがちな副作用の一つとみなされ、特に継続した治療において望まれない付随した症状である。この問題はモルヒネを投与された患者のおよそ85%に治療中に生じる。例えばモルヒネにより生じる他の副作用と対照的に、これは長期にわたる現象であり、治療の過程の間その強度を失うことがない [Saller R., Hellenbrecht D. "Schmerzen-Therapie in Praxis und Klinik", 第1版, (1991) Marseille Publishers, Munich]。腸管動性(intestine motility)へのオピオイドの麻痺効果が長い間知られており、また例えば下痢疾患の場合に、治療的にも使用されている [Manara L., Bianchetti A. "胃腸推進力へのオピオイドの中樞性および末梢性影響", Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 25, 249~273(1985)]。オピオイドの腸管動性に対する作用形式はまだ完全に理解されていないが、オピオイドが腸内のオピオイドレセプターに結合することが関連しているようである。脳内は別として、これらのオピオイドレセプターはとりわけ胃腸管内にも高濃度で見られる [Manara L., Bianchetti A. "胃腸推進力へのオピオイドの中樞性および末梢性影響", Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 25, 249~273(1985)]。

一連の薬理学的実験で、オピオイド（モルヒネがモデル物質として主に選択される）は腸の平滑筋肉組織に直接効果を生じ、従って腸セグメント内の筋肉の緊張が増大する。セグメントの緊張が増大すると、腸の前方突進能動性(propulsive motility)が減少すると同時に胃腸通過時間が著しく延長される [Camer

on J.C. “麻酔薬治療に関連した便秘”，Cancer Nurs. 15, 372～377(1992)]

。治療の目的はモルヒネおよび関連する化合物のこの末梢性副作用を中和することにある。というのはオピオイド誘導性便秘症は非常に苦痛であり最終的に治療の成功を危うくするからである [Glare P., Lickiss J.NM. “進行した癌患者における認知されていない便秘症：治療失敗例に対する方法”，J.Pain Symptom Manage. 7, 369～371(1992)]。この副作用に苦しむ患者の約半分が従来の緩下剤および濃稠化剤(thickening agent)で十分に処置され得る。残りの患者には、依然として満足のいく治療の見込みは欠けていた。

オピオイド誘導性便秘症において、オピオイドレセプターを占領することにより真の効果が腸全体にわたって直接的および局所的に進行すると仮定されるので、この効果はオピオイド拮抗体を使用することにより中和するのが可能であるはずである。しかし、オピオイド拮抗体の使用が理にかなうのは、腸に対する拮抗効果が制限され、中枢性鎮痛効果が中和されないときのみである。この結果、例えばナロキソン、N-メチルナロキソンまたはN-メチルナルトレキシソンのようなわずかなオピオイド拮抗体のみがある条件下において末梢性効果を有するがCNSに効果を与えないものと考えられていなかった。

ナロキソンは純粋なオピオイド拮抗体であり、慣習的にオピオイド中毒の場合に解毒剤として静脈内に適用されている。経口投与の後、

ナロキソンはすばやく完全に再吸収される。その物質は非常に明白な一次通過代謝に付されるため、ほんのわずかな量の不変な物質が全身において利用可能である。適用した物質の大多数は代謝物ナロキソン-3-グルクロニド、 β -ナロキソール-3-グルクロニドおよび β -ナロキソールの形で血中に存在しており、効果がないか弱い効果を有するのみである [Vollmer K.O. “Pharmakokinetische Grundlagen des Valoron-N-Prinzips”，Fortsch.Med. 106, 593～596(1998)]。この薬物動態特性の結果、適当量のナロキソンはオピオイド誘導性便秘症の除去用に理想的な候補である。腸内でそれは活性物質として存在し、従って胃腸管におけるオピオイドの麻酔効果を中和し、再吸収後に主に代謝されて初回肝通

過により非活性となる。ゆえに、オピオイドの鎮痛効果は逆に作用しない。

様々な小さい臨床試験において、オピオイド便秘症はナロキシンの経口投与により部分的に中和することが可能であることが例示できる。2つの健康な発端者に関する研究において、Basiliscoらは胃腸通過時間に関するロペラミド〔下痢疾患に使用される末梢的に効果的なオピオイド〕の効果を試験した。彼らは、静注（3時間にわたって40 μ g/kg/時間）されたとき [Basilisco G., Bozzani A., Camboni G., Recchia M., Quatrini M., Conte D., Penagini R., Bianchi P.A. “ラクツロース水素呼吸試験により評価された口腔から盲腸への通過に対するロペラミドおよびナロキシンの効果”, Gut 26, 700~703(1985)] および比較的多量の16mgまたは32mgの経口投与の後 [Basilisco G., Camboni G., Bozzani A., Paravicini R., Bianchi P.A. “口盲腸 (orocecal) 通過のロペラミド誘導性遅延に拮抗する経口ナロキソン”, Dig. Dis. Sci. 32, 829~832(1987)]、ナロキソンがロペラミドの便秘症効果を中和し得ることを実証している。

Culpepper-Morganらはオピオイド誘導性便秘症の3人の患者を経口投与されたナロキシンの治療した予備実験を報告している。用量を16mgに上げた後、3人のうち2人の患者がその治療に応答した（便秘症の中和）。他の患者では、便秘症はナロキシンの用量を24mgにまで上げてでも中和されなかった（3時間以内）。血漿レベル測定により用量依存性最大ナロキソン濃度が測定され7.9ng/mL以下であることが示された。14mgからの用量において、非応答者は中枢性オピオイド効果の拮抗作用を指す明らかな禁断症状を示した [Culpepper-Morgan J.A., Inturrisi C.E., Portenoy R.K., Foley K., Houde R.W., Marsh F., Kreek M.J. “経口ナロキソンによるオピオイド誘導性便秘症の治療：予備試験”, Clin. Pharmacol. Ther. 52, 90~95(1992)]。

Sykesは異なる用量で経口的にナロキシンを投与した12人の患者に関する研究を報告している。ナロキシンの用量は日々のオピオイド用量に関して修正した。ナロキソンはオピオイド用量に関して0.5%、1%、2%、5%、10%、20%および40%の用量で投与した。10%ナロキソン用量に達するまで効果は測定されなかった。第1に便秘症の中和は非常に多用量の範囲(20%~40%)で報告された。投与され

たナロキソン絶体用量は72mgナロキソンに達した [Sykes N.P. “オピオイド関連性便秘症における経口的ナロキソン”, The Lancet 337, 1475(1991)]。

Robinsonらはナロキソンも経口投与させたオピオイド誘導性便秘症患者12人についての研究を報告している。最高に投与された用量は12mgナロキソンであった。胃腸能動性または禁断症状に対する効果は治療を施されたどの患者にも測定されなかった [Robinson B.A., Johansson L., Shaw J. “オピオイド関連性便秘症における経口的ナロキソン”, The Lancet 338, 581~582(1991)]。

結果が非常に異なって判明し、とりわけナロキソンは多用量で投

与されたとき効果的であることが、引用された研究において目立つ。この用量の範囲において、禁断症状もまた個々の患者に既に発生している。活性成分は、従来の簡単な組成物（例えばカプセルまたは点滴剤）中ですばやく放出され、改良されていない。これらの簡単な組成物を使用するとき、ナロキソンは胃腸管の上部においてすばやく完全に再吸収される。望ましくない副作用が、生じた相対的に高血液濃度のため生じ得る。このタイプのナロキソン組成物の治療的適用が、例えば欧州特許第0103636号(A1)および同第0352361号(A1)に記載されている。

しかし、胃腸管全体および、十二指腸のみならず小腸上部においても完全麻痺が関係するため、オピオイド誘導性便秘症の問題はこのタイプの組成物（例えば点滴剤）では解決できない。

ドイツ特許第4235465号には、オピオイドが抑制された方法で放出され、逆にオピオイド拮抗剤がすばやく放出される、すなわち遅延が少ないか全くない、オピオイドとオピオイド拮抗剤の組み合わせ経口用製剤が提案されている。ナロキシンの部分に関しては、この製剤は上述の不都合を有する改良されていない、すばやく放出する組成物に相当する。すなわち、この経路は望ましくない全身的なナロキソン効果の危険性を増大させ、それによりオピオイドの鎮痛効果が再び中和される。その結果、ドイツ特許第4325465号の教示を使用してこれらの副作用を完全に除去することが達成されずかつ／または選択された用量範囲において禁断症状が患者にさらに起こり得る。

対応して、この発明は、製薬技術的特性の結果、オピオイド誘導性便秘

症の中和が可能で、それによりナロキシンの著しい全身的有用性に至ることなく、ゆえにCNSにおいてオピオイド効果に拮抗することのない、オピオイド拮抗活性を有する経口的ガレヌス組成物を供給する目

的を有する。

この発明は、活性成分が全体の消化管にわたって修飾された方法で放出されたときにのみ、オピオイド効果の全身的拮抗作用を回避して胃腸管の上部および下部においてオピオイド効果の効果的拮抗作用が生じるということをベースにしている。この関係で、放出の制御が胃および／または腸部分のそれぞれにおける様々な周囲のpHによって位置特異的に起こり、それによりこれは遅延性放出の意味で遅延に関係しない。ここで、便秘症が既にあるとき、組成物の腸通過が遅延し、活性成分が消化管上部内に時期尚早に放出されるのに対し、下部は医療扶助を受けないという危険性が存在する。

上記の問題は、最初に周囲のpHの関数として活性成分を放出する組成物に含まれている粒子により、活性成分の放出が全体の胃腸管にわたって達成され、活性成分としてナロキソン、N-メチルナロキソンおよび／もしくはN-メチルナルトレキソンまたはその医薬的に許容な塩からなる経口投与可能な医薬組成物により解決される。ナロキソンに関する以下の具体例は、N-メチルナロキソン、N-メチルナルトレキソン、これら化合物の医薬的に許容な塩およびその混合物にも同じ方法で適用される。

この発明の好ましい具体例は従属請求項に記載されている。

この発明によるナロキソン組成物は、活性成分のすばい放出が消化管の個々の部位で局所的に起こる、胃腸管全体、すなわち胃から結腸にわたって可能な限り均一に活性成分を目標をねらって制御されて放出されることを特徴とする。時間依存性な制御された放出システムとは逆に、活性成分の放出は遅延された放出により制御されず、代わりに消化管中の様々なpH条件によって、それと関連した活性成分キャリアー（ペレットまたは他のもの）のオピオイド誘導性便秘症および遅延され

た胃腸通過によって、放出されるべきでない腸の部分において制御できない薬剤放出は生じない。これにより、この発明の組成物はより少ない1回量 (single dose) を使用できるという利点になる。

好ましい具体例において、活性成分を含有する粒子は、周囲のpHの関数として可溶性であるコーティングを備えている。このタイプのコーティングには、周囲のpHの関数として異なる溶解性を有する従来の被膜物質を使用することかできる。ガレヌス製剤において知られ使用さ

れているアクリルポリマーのオイドラギット®シリーズ、オイドラギット

®L100-55、オイドラギット®L-100 およびオイドラギット®S100 (R&hm

Pharm GmbH, Weiterstadt, Germanyより入手可能) が特に好ましい。望ましい放出pHはこれらの物質および/またはこれらの物質で被覆された活性成分粒子を適当に混合することにより、目標に定められた方法で調節され得る。

全身負荷および適用用量を「薬物標的」原理によって減少可能なことはさらなる利点である。単一製剤 (mono-preparation) として、この発明の薬剤により便秘症用に最も様々なオピオイドの使用を可能にし、しかし特定のオピオイド、特にモルヒネまたはモルヒネタイプの1またはそれ以上の物質を有する組み合わせ製剤としても使用することができる。そのようなオピオイドの選択は、例えばコデイン、ジヒドロコデイン、ヒドロモルヒネ、レボメタゾン、オキシコデイン、ペチジンおよびプロボキシフェンならびに/またはその塩からなる。オピオイドの用量は患者の年齢、性別および疾患の重症度に依存し、その勤務内科医によりその専門知識を基に調節されてもよい。

好ましい医薬的薬剤は、異なるラッカーコーティングを有するナロキソン含有粒子 (ペレット、マイクロタブレットまたは顆粒) を含む。粒子はそれらが消化管の自運動とは実質的に独立して幽門を通過するよ

うに設計されるのが好ましい。このため、約2mmの最大サイズが望ましい。一般的には、ペレットは約1mmの直径を有する。記載されたマイクロタブレットは約2mmの直径を有する。粒子の平均サイズは約1mmより小さく、約300~約600μmが好ましい。粒子上のラッカーはその異なる溶解性特性により異なる。ラッカー

の溶解性とそれに関連する薬剤の放出は、消化管の局所的なpH値に依る。異なる放出性を有する異なる粒子の混合物は消化管内のひどく異なるpH条件（約pH1.2の胃、約pH7.0の結腸）を利用する。

この発明の医薬組成物が、異なる周囲pHで活性成分をそれぞれ放出する粒子を少なくとも2タイプ含有するのが好ましい。人間においてオピオイド誘導性便秘症が、遅延された胃排出の結果約50%、ならびに小腸および大腸部分のそれぞれで弱まった前方突進性蠕動によって25%起こりため [Manara L., Bianchetti A. “胃腸推進力に対するオピオイドの中枢および末梢性影響”, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 25, 249~273(1985)]、組成物が胃に到達するやいなや活性成分の一定量の初期放出が薦められる。この目的で、粒子の第1のタイプは活性成分がすでに胃の周囲のpHで放出されるように設計され得る。第2の粒子のタイプはその後、下部腸管の周囲のpH、すなわち約7.0のpHで活性成分を放出する。実際面では、第1タイプの粒子は水性媒体との接触によりpH独立的に活性成分をすでに放出することができる。この最初の放出は第1タイプの粒子に、pH値に独立して水性溶剤に溶解性なアジユバントとしてメチルヒドロキシプロピルセルロース、および任意にポ

リエチレングリコール（例えば、マクロゴール®6000；平均分子量 6000）からなるコーティングを備えることにより達成することができる。

好ましい具体例において、第1タイプの粒子と第2タイプの粒子の比は1:10~10:1であり、約1:1がより好ましい。さらに、約5.5

~6.5の周囲pHにより活性成分を放出するさらなるタイプの粒子が存在してもよい。

さらに好ましい具体例において、医薬組成物はpHに独立した方法で水性溶媒と接触することにより活性成分を放出する第1タイプの粒子と、約5.5~7.0の周囲のpHで活性成分を放出する第2またはそれ以上のタイプの粒子からなる。

従って、完成した薬剤（例えば硬カプセル）には、胃、上部および下部小腸ならびに結腸において制御され修飾された方法で活性成分を放出する積層された粒子の混合物が存在する。この発明の組成物は、既に存在するオピオイド誘

導性便秘症を治療するために投与されることができる。しかし、オピオイド鎮痛薬治療による便秘症の発生を発端から妨げるために予防的に与えられることができる。

実施例

以下の非限定的な実施例はこの発明の好ましい具体例である。

ナロキソンペレットの製剤例

実施例1：ナロキソンペレット タイプA（上部胃腸(GI)管においてpH独立性放出)

コア

ナロキソンHCl	2.00mg
白糖	42.00mg
コーンスターチ	12.50mg
ポリビドン	3.50mg

薄膜コーティング

メチルヒドロキシプロピルセルロース	1.80mg
マクロゴール6000	0.18mg
タルク	2.02mg
	64.00mg

実施例2：ナロキソンペレット タイプB（約5.5のpH環境で腸部において放出）

コア

ナロキソンHCl	2.00mg
白糖	42.00mg
コーンスターチ	12.50mg
ポリビドン	3.50mg

薄膜コーティング

オイドラギット®L100-55

12.00 mg

クエン酸トリエチルエステル

1.20mg

タルク	3.80mg
	77.00mg

実施例3：ナロキソンペレット タイプC（約6.0のpH環境で腸部において放出）

コア

ナロキソンHCl	2.00mg
白糖	42.00mg
コーンスターチ	12.50mg
ポリビドン	350mg

薄膜コーティング

オイドラギット®L100	12.00 mg
--------------	----------

クエン酸トリエチルエステル	1.20mg
タルク	3.80mg
	77.00mg

実施例4：ナロキソンペレット タイプD（約6.5のpH環境で腸部において放出）

コア

ナロキソンHCl	2.00mg
白糖	42.00mg
コーンスターチ	12.50mg
ポリビドン	3.50mg

薄膜コーティング

オイドラギット®L100	6.00 mg
--------------	---------

オイドラギット®S100	6.00 mg
--------------	---------

クエン酸トリエチルエステル	1.20mg
タルク	3.80mg
	77.00mg

実施例5：ナロキソンペレット タイプE（約7.0のpH環境で腸部において放出）

)

コア

ナロキソンHCl	2.00mg
白糖	42.00mg
コーンスターチ	12.50mg
ポリビドン	3.50mg

薄膜コーティング

オイドラギット®S100	12.00 mg
クエン酸トリエチルエステル	1.20mg
タルク	3.80mg
	77.00mg

実施例1～5において、ペレットコアを公知の方法に従って製造し（例えば押出および次いで円状にし、流動床において最初のコアに活性成分を吸着させる）、次いで積層した。そのペレットを硬カプセルに充填した。

一番簡単なペレット組み合わせはペレットタイプAとEを1:10および／または10:1、好ましくは1:1の比で含有するものである。

ペレットタイプB、Cおよび／またはDは上述の混合物中に混合され、その結果薬剤は均一に胃腸管内に分布する。カプセル中のナロキソンHClの全用量は約1mg～約30mgであり、好ましくは約1mg～約10mgである。

マイクロタブレットの製剤例

実施例6：ナロキソンマイクロタブレット タイプA（上部GI管においてpH独立性放出）

コア（直径：2mm）

ナロキソン HCl	0.20～0.50mg
ラクトース	6.40～6.70mg
微結晶性セルロース	2.00mg
L-HPC	1.00mg

ステアリン酸マグシウム	0.10mg
薄膜コーティング	
メチルヒドロキシプロピルセルロース	0.18mg
マクロゴール6000	0.018mg
タルク	0.202mg
	10.40mg

実施例7：ナロキソンマイクロタブレット タイプB（約5.5のpH環境で腸部において放出）

コア（直径：2mm）

ナロキソンHCl	0.20～0.50mg
ラクトース	6.40～6.70mg
微結晶性セルロース	2.00mg
L-HPC	1.00mg
ステアリン酸マグシウム	0.10mg
薄膜コーティング	

オイドラギット®L100-55 0.80 mg

クエン酸トリエチルエステル	0.08mg
タルク	0.12mg
	11.00mg

実施例8：ナロキソンマイクロタブレット タイプC（約6.0のpH環境で腸部において放出）

コア（直径：2mm）

ナロキソンHCl	0.20～0.50mg
ラクトース	6.40～6.70mg
微結晶性セルロース	2.00mg
L-HPC	1.00mg
ステアリン酸マグシウム	0.10mg
薄膜コーティング	

オイドラギット®L100		0.80 mg
クエン酸トリエチルエステル		0.08mg
タルク		0.12mg
		11.00mg
実施例9：ナロキソンマイクロタブレット タイプD（約6.5のpH環境で腸部において放出）		
コア（直径：2mm）		
ナロキソンHCl		0.20～0.50mg
ラクトース		6.40～6.70mg
微結晶性セルロース		2.00mg
L-HPC		1.00mg
ステアリン酸マグシウム		0.10mg
薄膜コーティング		
オイドラギット®L100		0.40 mg
オイドラギット®S100		0.40 mg
クエン酸トリエチルエステル		0.08mg
タルク		0.12mg
		11.00mg
実施例10：ナロキソンマイクロタブレット タイプE（約7.0のpH環境で腸部において放出）		
コア（直径：2mm）		
ナロキソンHCl		0.20～0.50mg
ラクトース		6.40～6.70mg
微結晶性セルロース		2.00mg
L-HPC		1.00mg
ステアリン酸マグシウム		0.10mg
薄膜コーティング		
オイドラギット®S100		0.80 mg

クエン酸トリエチルエステル	0.08mg
タルク	0.12mg
	11.00mg

実施例6～10において、錠剤コア成分（ステアリン酸マグネシウムを除く）をふるい分け、適当な自由落下混合物中で15分間混合した。ステアリン酸マグネシウムを添加した後、これをさらに10分間混合した。塊を次いで打錠機で特定の刻印を付けてマイクロタブレットにプレスした（直径2mm）。得られたマイクロタブレットは適当な装置で積層され、硬カプセル中に充填された。

一番簡単なマイクロタブレットの組み合わせはタイプAとEを1：10および／または10：1、好ましくは1：1の比で含有するものである。

ペレットタイプB、Cおよび／またはDは上述の混合物中に混合され、その結果薬剤は均一に胃腸管内に分布する。カプセル中のナロキソンHClの全用量は約1mg～約30mgであり、好ましくは約1mg～約10mgである。

顆粒の製剤例

実施例11：ナロキソン顆粒 タイプA（上部GI管においてpH独立性放出）

主薬顆粒

ナロキソンHCl	2.00～5.00 g
ラクトース	65.00～68.00 g
微結晶性セルロース	20.00 g
L-HPC	10.00 g
薄膜コーティング	
メチルヒドロキシプロピルセルロース	2.70 g
マクロゴール6000	0.27 g
タルク	3.00 g
	106.00 g

実施例12：ナロキソン顆粒 タイプB（約5.5のpH環境で腸部において放出）

主薬顆粒

ナロキソンHCl	2.00～5.00 g
----------	-------------

ラクトース	65.00～68.00 g
微結晶性セルロース	20.00 g
L-HPC	10.00 g
薄膜コーティング	
オイドラギット®L100-55	20.00 g
クエン酸トリエチルエステル	2.00 g
タルク	3.00 g

125.00 g

実施例13：ナロキソン顆粒 タイプC（約6.0のpH環境で腸部において放出）

主薬顆粒

ナロキソンHCl	2.00～5.00 g
ラクトース	65.00～68.00 g
微結晶性セルロース	20.00 g
L-HPC	10.00 g
薄膜コーティング	
オイドラギット®L100	20.00 g
クエン酸トリエチルエステル	2.00 g
タルク	3.00 g

125.00 g

実施例14：ナロキソン顆粒 タイプD（約6.5のpH環境で腸部において放出）

主薬顆粒

ナロキソンHCl	2.00～5.00 g
ラクトース	65.00～68.00 g
微結晶性セルロース	20.00 g
L-HPC	10.00 g
薄膜コーティング	
オイドラギット®L100	10.00 g
オイドラギット®S100	10.00 g

クエン酸トリエチルエステル	2.00 g
---------------	--------

タルク	3.00 g
-----	--------

	125.00 g
--	----------

実施例15：ナロキソン顆粒 タイプE（約7.0のpH環境で腸部において放出）

主薬顆粒

ナロキソン HCl	2.00～5.00 g
-----------	-------------

ラクトース	65.00～68.00 g
-------	---------------

微結晶性セルロース	20.00 g
-----------	---------

L-HPC	10.00 g
-------	---------

薄膜コーティング

オイドラギット®S100	20.00 g
--------------	---------

クエン酸トリエチルエステル	2.00 g
---------------	--------

タルク	3.00 g
-----	--------

	125.00 g
--	----------

実施例11～15の主薬顆粒の成分をふるい分けし、顆粒流体を有する適当な混合物中で湿らせ、顆粒状にした。顆粒は流動床中で次いで乾燥し、ふるい分けて平均粒子径が好ましくは300～600 μ mの顆粒を得た。顆粒は適当な装置で積層した。顆粒組成物中の活性成分の全用量は約1mg～約30mgであり、好ましくは約1mg～約10mgである。

根本的に異なる顆粒を互いに望ましい比で混合することが可能である。

積層された顆粒は以下のようにさらに処置される。

- ・硬カプセル内に充填する
- ・適当な錠剤アジュバント（例えば微結晶性セルロース、ステアリン酸

マグネシウム）と混合した後に錠剤にプレスする

- ・さらにアジュバント（例えば白糖、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、キサンガム、矯味剤）と混合した後に小袋に充填する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/485 A61K9/16 A61K9/50		Int. Appl. No. PCT/EP 97/06789
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 83 03197 A (ROCKEFELLER UNIVERSITY) 29 September 1983 cited in the application see claims 1, 2, 4-6, 8, 9, 25-29 see page 2, line 25 - line 26 see page 3, line 5 - line 7 see page 3, line 15 see page 8, line 20 - line 21 see page 9, line 12 - line 13 see page 9, line 25 - line 27 see page 10, line 26 - page 11, line 9 see page 36, line 20 - page 37, line 10 --- -/-	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the prior art date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "S" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 September 1998		Date of mailing of the international search report 16/09/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5816 Paternlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-0916		Authorized officer Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No.
PCT/EP 97/06789

D.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 43 25 465 A (M.ZENZ ET AL.) 2 February 1995 cited in the application see claims 1,6,8-11 see page 3, line 1 - line 12 see examples ---	1-16
A	EP 0 352 361 A (ROCKEFELLER UNIVERSITY) 31 January 1990 cited in the application see claims 1,4,7-9,12,15,16 see page 5, line 1 - line 5 ---	1-16
A	US 4 774 230 A (R.R.TUTTLE ET AL.) 27 September 1988 see claims 1,3,4,7 see column 7, line 14 - line 19 ---	1-16
A	US 3 966 940 A (I.J.PACHTER ET AL.) 29 June 1976 see claim 1 see column 9, line 30 - column 10, line 16 ---	1-16
A,P	WO 97 33566 A (ALZA) 18 September 1997 see the whole document ---	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 97/06789

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8303197 A	29-09-1983	CA 1212323 A EP 0103636 A JP 4005647 B JP 59500418 T US 4987136 A	07-10-1986 28-03-1984 03-02-1992 15-03-1984 22-01-1991
DE 4325465 A	02-02-1995	NONE	
EP 352361 A	31-01-1990	NONE	
US 4774230 A	27-09-1988	NONE	
US 3966940 A	29-06-1976	NONE	
WO 9733566 A	18-09-1997	AU 2059297 A	01-10-1997